



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 56 351 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/202

⑳ Aktenzeichen: 100 56 351.1
㉔ Anmeldetag: 14. 11. 2000
㉕ Offenlegungstag: 29. 5. 2002

DE 100 56 351 A 1

⑦① Anmelder:
Weylandt, Karsten-Henrich, 25421 Pinneberg, DE

⑦④ Vertreter:
Mainitz, S., Dipl.-Chem., Pat.-Anw., 10717 Berlin

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

⑤⑤ Entgegenhaltungen:
DE 38 14 047 C1
DE 198 55 426 A1
DE 28 31 507 A1
US 58 61 399 A
WO 00 74 632 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Pharmazeutisches Präparat

⑤⑦ Um die Wirksamkeit von pharmazeutischen Präparaten, die omega-3 Fettsäuren enthalten, bei der Behandlung und Prävention verschiedener Krankheiten, zu verbessern, wird vorgeschlagen, daß das pharmazeutische Präparat neben den omega-3 Fettsäuren mindestens eine weitere pharmakologisch wirksame Substanz enthält.

DE 100 56 351 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat, das omega-3 Fettsäuren enthält.

[0002] Die Klasse der omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren hat in den vergangenen Jahren Interesse bei der Therapie und Prävention einer Reihe verschiedener Erkrankungen hervorgerufen.

[0003] Diese Fettsäuren sind langkettige, mehrfach ungesättigte Carbonsäuren. In dieser Gruppe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) werden zwei große Familien unterschieden:

[0004] Die n-6 PUFA oder omega-6 Fettsäuren stammen in der menschlichen Ernährung zumeist aus Pflanzenölen, die n-3 PUFA oder omega-3 Fettsäuren dagegen stammen in der heutigen westlichen Diät hauptsächlich aus Fischölen. Die Namen der Fettsäuren ergeben sich aus der Position der ersten Doppelbindung vom terminalen Ende des Kohlenstoffgerüsts her gezählt.

[0005] Der menschliche Körper ist nicht in der Lage, Fettsäuren mit Doppelbindungen jenseits des neunten Kohlenstoffatoms zu synthetisieren. Somit sind die Stammsäuren dieser Familien essentielle Fettsäuren. Beide Gruppen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind wichtig für die Aufrechterhaltung der Gesundheit und beide müssen mit der Nahrung aufgenommen werden.

[0006] Linolsäure ist die Stammsäure der n-6 PUFA. Sie ist zur Zeit ausreichend in der durchschnittlichen amerikanischen oder westeuropäischen Nahrung enthalten, und sie ist eine der wichtigsten Fettsäuren in den meisten Pflanzenölen. Die Linolsäure kann im menschlichen Körper zur Arachidonsäure verlängert und desaturiert werden, dem Vorläufer von Prostaglandinen und Leukotrienen. Dies sind die oxydierten Produkte der Reaktionen von Arachidonsäure mit Cyclooxygenase oder der 5-Lipoxygenase.

[0007] α -Linolensäure ist die Stammsäure der n-3 PUFA. Sie kann nur in den Chloroplasten von Blättern, Algen und Phytoplankton durch Desaturierung von Linolsäure gebildet werden. Über die Aufnahme von Phytoplankton durch höhere Meereslebewesen treten diese Fettsäuren in die Nahrungskette ein und erreichen so den Menschen. Die Elongation und Desaturierung zu Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure erfolgt im tierischen Organismus und auch im Menschen.

[0008] Die α -Linolensäure findet sich in einigen Pflanzenölen in meßbaren Mengen, so zum Beispiel in Leinensamenöl und Sojaöl; einige Moose und Farne sind weitere Produzenten dieser Fettsäuren.

[0009] Doch die wichtigste Quelle für diese Fettsäuren sind Phytoplankton und Zooplankton sowie, für den Menschen, die sich von diesen Organismen ernährenden höheren Meereslebewesen. Der menschliche Körper kann aus α -Linolensäure durch Desaturieren und Elongation Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) bilden, diese Synthese ist jedoch sehr langsam.

[0010] Durch den biochemischen Mechanismus der Hemmung oder Verdrängung einer Verstoffwechslung von omega-6 Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure lassen sich viele der Effekte der omega-3 Fettsäuren gut nachvollziehen. EPA und DHA konkurrieren mit insbesondere der Arachidonsäure um Bindungsstellen an denselben Enzymen in der Zelle. Während aus den n-6 Fettsäuren die entzündungsvermittelnden Prostaglandine der 2er Reihe und die Leukotriene der 4er Reihe gebildet werden, werden aus den n-3 Säuren die Prostaglandine der 3er Reihe mit gefäßerweiternder und gerinnungshemmender Wirkung und die weniger aktiven Leukotriene der 5er Reihe gebildet.

[0011] Eine Zugabe von n-3 Fettsäuren zur Diät senkt die

Triglyzerid-Werte im Blut. Außerdem kommt es zu einer Senkung des LDL-Cholesterols und einer Erhöhung der HDL-Spiegel im Blut. Damit wirken die omega-3 Fettsäuren nicht nur bei Fettstoffwechselstörungen sondern gerade auch bei der Vorbeugung der Arteriosklerose.

[0012] Unter anderem durch die Wirkung der 3er Prostaglandine kommt es weiterhin zu einer Blutdrucksenkung.

[0013] In der Prävention von Thrombosen und zur Verbesserung der Durchblutung spielen n-3 PUFA eine wichtige Rolle. Die Fettsäuren beeinflussen das Verhalten von Blutplättchen, Monozyten und Endothelzellen. Sie reduzieren die Plättchenaggregation und verlängern die Blutungszeit. Weiterhin senken sie das Fibrinogen im Plasma.

[0014] Wahrscheinlich durch einen direkten Hemmechanismus der omega-3 Fettsäuren an Ionenkanälen im Herzen kommt es zudem zu einem antiarrhythmischen Effekt der omega-3 Fettsäuren.

[0015] Die n-3 PUFA sind potente antiinflammatorische Substanzen. Der antiinflammatorische Effekt der n-3 Fettsäuren wird mit ihrer antagonistischen Wirkung auf den Arachidonsäurestoffwechsel erklärt. Durch sie wird die Bildung von Cyclooxygenase- und Lipoxygenasemetaboliten der Arachidonsäure gehemmt.

[0016] Aus diesen antiinflammatorischen Wirkungen leitet sich Einsatz von omega-3 Fettsäuren bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ab. Auch die Verwendung bei rheumatoider Arthritis und Asthma erklärt sich aus diesen Wirkungen der omega-3 Fettsäuren auf den Arachidonsäuremetabolismus.

[0017] Auf die Schleimhaut von Magen und Darm scheinen die omega-3 Fettsäuren außerdem zytoprotektiv zu wirken, ob sich dies nur durch die Wirkung auf den Arachidonsäurestoffwechsel erklären läßt ist noch ungeklärt.

[0018] Die omega-3 Fettsäuren senken im Gehirn die elektrische Erregbarkeit und tragen damit zu einer Anhebung der Krampfschwelle bei.

[0019] Weiterhin wird diesen Fettsäuren, und insbesondere der DHA, eine wichtige Rolle bei der embryonalen Entwicklung zugemessen. Bei Erwachsenen scheint ein Mangel an omega-3 Fettsäuren in der Pathogenese von Depressionen wichtig zu sein.

[0020] Fischöle sind außerdem assoziiert mit einer Verzögerung des Beginns der sporadischen Alzheimer-Erkrankung.

[0021] Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung die Wirksamkeit von Präparaten, die omega-3 Fettsäuren als Wirkstoff enthalten und zur Behandlung und Prävention verschiedener Krankheiten verwendet werden, zu verbessern.

[0022] Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst.

[0023] Dazu ist erfindungsgemäß ein pharmazeutisches Präparat vorgesehen, das omega-3 Fettsäuren, vorzugsweise Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), deren pharmazeutisch akzeptable Salze oder andere Derivate der omega-3 Fettsäuren, vorzugsweise Ester, zusammen mit mindestens einer bekannten und gut etablierten pharmakologisch wirksamen Substanz in einer gemeinsamen Darreichungsform enthält.

[0024] Das pharmazeutische Präparat kann in den verschiedensten, auch in topischen, Darreichungsformen, die vom Anwendungsgebiet abhängen, vorliegen. So kann es als Tablette, Zäpfchen, Salbe, Schaum, Pflaster oder Aerosol verwendet werden.

[0025] Die Dosierung der omega-3 Fettsäuren oder der entsprechenden Derivate liegt erfindungsgemäß in einem Bereich von 100 mg bis zu 1000 mg, wobei sich die Dosierung der anderen pharmakologisch wirksamen Komponente

oder Komponenten des pharmazeutischen Präparates sich nach deren Charakter und der Anwendungsform richtet, wobei jedoch durch die erfindungsgemäße Kombination mit den omega-3 Fettsäuren die in Einzelpräparaten nötige Wirkkonzentration gesenkt werden kann, da sich Synergieeffekte einstellen.

[0026] Das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat birgt den Vorteil sowohl zur Verwendung als Prävention einer breiten Palette von medizinischen Erkrankungen, und Rückfällen von Erkrankungen, insbesondere bei Herz und Kreislaufkrankungen, als auch bei der Behandlung akuter Erkrankungen geeignet zu sein. Durch die kombinierte Verabreichung der Wirkstoffe wird vorteilhafterweise die Patientencompliance gesteigert bei gleichzeitiger Ausnutzung synergistischer Effekte. Zudem werden Nebenwirkungen u. a. durch die geringere Dosierung der pharmakologisch wirksamen Substanzen minimiert.

[0027] Nach einer bevorzugten Ausführungsform des pharmazeutischen Präparates werden neben den omega-3 Fettsäuren bzw. deren Derivaten antiinflammatorische und/oder antipyretische und/oder gerinnungshemmende Substanzen eingesetzt.

[0028] Dabei werden die nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (NSAIDs) bevorzugt, wobei sich bei dieser Substanzklasse die Acetylsalicylsäure und Ibuprofen am geeignetsten erwiesen haben.

[0029] Diese Ausführungsform des pharmazeutischen Präparates wird vorzugsweise in Tablettenform verabreicht.

[0030] Zudem können antioxidative Substanzen wie beispielsweise Vitamin C und E im pharmazeutischen Präparat zusätzlich enthalten sein, die – abgesehen von ihren intrinsischen gesundheitsförderlichen Aspekten – die Oxidation der omega-3 Fettsäuren in der Tablettenpräparation verhindern können.

[0031] Das Acetylsalicylsäure und omega-3 Fettsäuren sowie eventuell auch Vitamin C und E aufweisende pharmazeutische Präparat hat auch in geringen Dosierungen ein großes Potential in der Prävention von so weitreichenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzarrhythmien, Thrombosen, spontanem Alzheimer, Arteriosklerose, und, insbesondere durch den omega-3 Effekt, Depressionen. In Zuständen nach und mit diesen Erkrankungen und auch bei Diabetes mellitus kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat Folgeerkrankungen und ein Fortschreiten der Erkrankungen verhindern oder verzögern helfen.

[0032] Die beschriebene Ausführungsform des pharmazeutischen Präparates weist in Tablettenform eine Dosierung von 75 mg Acetylsalicylsäure und 200 mg omega-3 Fettsäure bzw. ein entsprechendes Derivat auf.

[0033] Weiterhin kann diese Ausführungsform des pharmazeutischen Präparates ggf. auch unter Verwendung von anderen NSAIDs bei rheumathoider Arthritis oder anderen entzündlichen Arthritiden sowie Gicht eingesetzt werden. Hierbei wird sowohl die orale Präparation als auch eine Salbenzubereitung verwendet.

[0034] Eine Kombination mit den omega-3 Fettsäuren bietet bei den NSAIDs die Möglichkeit, wie bereits ausgeführt, eventuellen Nebenwirkungen dieser Substanzen, wie Magenblutungen und leukotrienvermittelter Bronchokonstriktion, durch die hemmende Wirkung der Fettsäuren auf die Prostaglandin- und Leuktriensynthese vorzubeugen. Gerade in der Kombination mit NSAIDs ist der zytoprotektive Effekt der omega-3 Fettsäuren auf die gastrointestinale Schleimhaut von großem Nutzen.

[0035] In diesem Zusammenhang wird erfindungsgemäß auch die Kombination der Fettsäuren mit selektiven Cyclooxygenase II Hemmern und/oder 5-Lipoxygenase Inhibitoren, vorzugsweise Lukaste, beansprucht.

[0036] Eine andere bevorzugte Ausführungsform des pharmazeutischen Präparates besteht in einer Mischung der omega-3 Fettsäuren mit Corticosteroiden, NSAIDs oder anderen entzündungshemmenden Wirkstoffen in Salben zur Behandlung von Hautentzündungen.

[0037] Die Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen erfolgt unter Verwendung der omega-3 Fettsäuren in Kombination mit 5-Aminosalicylaten in Zäpfchen- oder Schaumform. Dieses pharmazeutische Präparat kann auch in oraler Form, ggf. in enterisch freizusetzenden Darreichungen, verabreicht werden. Weiterhin ist eine derartige Zäpfchen- oder Schaumzubereitung von omega-3 Fettsäuren in Kombination mit Kortikoiden bei derartigen Erkrankungen nützlich.

[0038] Auch in der Therapie von Asthma ist das erfindungsgemäße Präparat von Nutzen. Hierbei werden die omega-3 Fettsäuren in Mischung mit anderen gegen Asthma wirksamen Substanzen in Form eines Aerosol-Sprays verabreicht. Entsprechende Substanzen sind beta2-Mimetika oder Theophyllin.

[0039] Zur Behandlung von Depressionen werden die omega-3 Fettsäuren zusammen mit Antidepressiva eingesetzt. Diese werden vorzugsweise aus der Gruppe der selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI's) oder der trizyklischen Antidepressiva ausgewählt. Vorzugsweise wird bei diesem Krankheitsbild Docosahexaensäure (DHA) eingesetzt.

[0040] Zur Gerinnungshemmung sieht die Erfindung eine Kombination der omega-3 Fettsäuren mit Blutplättchen-Hemmern wie zum Beispiel Dipyridamol oder Ticlopidine vor.

[0041] Eine andere Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Präparates ist die Kombination mit Niacin zur Behandlung der Hyperlipidämie.

[0042] Eine sehr nutzbringende Ausgestaltung besteht weiterhin in einer Kombination von Acetaminophen (Paracetamol), da hier die omega-3 Fettsäuren einen antiinflammatorischen Effekt zu der analgetischen und antipyretischen Wirkung ersterer Substanz addieren.

[0043] Eventuellen gastroenterologischen Nebenwirkungen des pharmazeutischen Präparates kann durch enterisch freizusetzende Darreichungsformen vorgebeugt werden.

[0044] Durch die erfindungsgemäße Kombination der omega-3 Fettsäuren mit mindestens einer weiteren pharmakologisch wirksame Substanz ergeben sich unerwartete Synergieeffekte, die vermutlich durch die Wirkung der omega-3 Fettsäuren auf den Arachidonsäure-Stoffwechsel zu erklären sind.

[0045] Bei der Kombination mit nichtsteroidalen antiinflammatorischen Pharmaka (NSAIDs), und hier insbesondere mit der Acetylsalicylsäure und dem Ibuprofen basiert die Wirkung auf der Modulierung des Arachidonstoffwechsels durch die omega-3 Fettsäuren zusätzlich zum direkten inhibitorischen Effekt der NSAIDs auf die Cyclooxygenase. Gerade eine überschießende Produktion von "schlechten" Serie-4 Leukotrienen bei (NSAID-induzierter) Hemmung der Cyclooxygenase wird durch die Substitution der Arachidonsäure mit den omega-3 Fettsäuren und nachfolgender Bildung von nur wenig reaktiven Serie-5 Leukotrienen verhindert bzw. vermindert.

[0046] Bei der Kombination der Fettsäuren mit selektiven Cyclooxygenase II Hemmern liegt ein entsprechender Wirkmechanismus vor. Es erfolgt eine Modulierung des Cox I und des Lipooxygenase-Stoffwechsels unter Bildung der weniger reaktiven omega-3 Stoffwechselprodukte zusätzlich zur direkten selektiven Cox II Hemmung.

[0047] Bei der Kombination mit Corticosteroiden wird zusätzlich zu der Menge auch die Aktivität der gebildeten

Entzündungsmediatoren herabgesetzt.

[0048] Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat, das omega-3 Fettsäuren enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß das pharmazeutische Präparat neben den omega-3 Fettsäuren mindestens eine weitere pharmakologisch wirksame Substanz enthält. 10
2. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat Eicosapentensäure (EPA) und/oder Docosahexaensäure (DHA) enthält. 15
3. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die omega-3 Fettsäuren in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, in veresterter Form oder als sonstiges Derivat vorliegen.
4. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat omega-3 Fettsäuren oder ein Derivat der omega-3 Fettsäuren in einer Menge von 100 mg bis zu 1000 mg enthält. 20
5. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat als Tablette, Zäpfchen, Salbe, Schaum, Pflaster oder Aerosol vorliegt. 25
6. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat in enterisch freizusetzenden oralen Darreichungsformen vorliegt. 30
7. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat als weitere pharmakologisch wirksame Substanz antiinflammatorische und/oder antipyretische und/oder gerinnungshemmende Substanzen oder Corticosteroide enthält. 35
8. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmakologisch wirksame Substanz aus der Gruppe der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (NSAIDs) ausgewählt wird. 40
9. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmakologisch wirksame Substanz Acetylsalicylsäure und/oder Ibuprofen ist, wobei mindestens eine weitere nichtsteroidale antiinflammatorische Substanz enthalten sein kann. 45
10. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat 70–80 mg Acetylsalicylsäure und 100–300 mg omega-3 Fettsäuren oder Derivate der omega-3 Fettsäuren enthält. 50
11. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat zusätzlich antioxidative Substanzen enthält. 55
12. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als antioxidative Substanz Vitamin C und/oder Vitamin E verwendet wird. 60
13. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmakologisch wirksame Substanz ein Cyclooxygenase II Hemmer verwendet wird.
14. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmakologisch wirksame Substanz Acetaminophen verwendet wird. 65

15. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmakologisch wirksame Substanz ein 5-Lipoxygenase Inhibitor verwendet wird.

16. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als 5-Lipoxygenase Inhibitor Lukaste verwendet wird.

17. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmakologisch wirksame Substanz ein Antidepressivum im pharmazeutischen Präparat enthalten ist.

18. Pharmazeutisches Präparat nach Ansprüche 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI's) oder der trizyklischen Antidepressiva ausgewählt wird.

19. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmakologisch wirksame Substanz beta 2-Mimetika oder Theophyllin verwendet wird.

20. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmakologisch wirksame Substanz Blutplättchen-Hemmer verwendet werden.

21. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß als Blutplättchen-Hemmer Dipyridamol oder Ticlopidine verwendet werden.

22. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmakologisch wirksame Substanz Niacin verwendet wird.

23. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmakologisch wirksame Substanz 5-Aminosalicylat verwendet wird.